

ДИСФУНКЦИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И ХОЛЕЦИСТИТ У ДЕТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Семёнова О.В., Медникова А.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Известно, что функциональным нарушениям органов пищеварения способствует психосоматический механизм. Однако в анамнезе детей с заболеваниями желчевыводящей системы, среди которых 98% патологии составляет дисфункция билиарного тракта, психогенный фактор не является единственным и основным. Обращают на себя внимание множество других

причин, среди которых нарушения вскармливания, рецидивы инфекционных заболеваний, гипоксия при рождении выявляются наиболее часто. Различные причины объединяет совокупность наследственных и врождённых факторов, взаимообусловленность иммунных механизмов и дисфункциональных билиарных расстройств. Дисфункция нарушает поступление желчи в кишечник, что изменяет микрофлору его биотопа. Причины прогрессирования изменений при дисфункции, формирования холецистита и желчнокаменной болезни, их исходы окончательно не расшифрованы. Прогрессирующее течение и осложнения обосновывают актуальность проблемы заболеваний желчевыводящей системы, необходимость поиска новых методов коррекции нарушений.

Дисмоторика билиарного тракта имеет стойкий характер, сохраняется в результате активности нейронов и иммунных клеток, для нормализации состояния необходима стабилизация клеточных мембран и внутриклеточных обменных процессов. Хроническое воспаление формируется при участии иммунных механизмов. Нарушения обменных процессов сопровождаются иммунными расстройствами. При базисной терапии желчнокаменной болезни (холелитолитической, противовоспалительной) снижается увеличенная концентрация цитокинов, нормализуются клинические и иммунные показатели [1].

Целью настоящей работы явилось изучение иммунного ответа у детей с дисфункцией билиарного тракта и больных холециститом для уточнения направленности иммунокоррекции и предупреждения прогрессирования заболеваний желчевыводящей системы.

Материал и методы. Фенотип иммунного ответа можно оценить по концентрации в сыворотке крови ИЛ-1В, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6, учитывая их известное значение (могут быть исследованы и другие цитокины). Увеличение концентрации ИЛ-1В характеризует выраженность сигнала при антигенной стимуляции и формирование острой фазы воспаления. Увеличение концентрации ИЛ-2 характеризует ответ иммунных клеток, преимущественно с Тх1-фенотипом, индукцию цитотоксической активности нормальных киллеров, подавление синтеза IgE. Увеличение концентрации ИЛ-4 характеризует ответ иммунных клеток с Тх2-фенотипом, переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG и IgE, снижение фагоцитоза макрофагов. Фенотипы взаимно альтернативны. Увеличение концентрации ИЛ-6 происходит вслед за ИЛ-1В, означает активацию макрофагов, созревание плазматических клеток, синтез IgG, экспрессию рецепторов для ИЛ-2 и ИЛ-4 на клетках-мишенях, увеличение пула Т- и В-лимфоцитов, переход цитотоксических Т-лимфоцитов в зрелые эффекторы клеточного лизиса, активацию синтеза белков острой фазы воспаления, перестройку обменных процессов в гепатоцитах (гомеостаз глюкозы и липогенез). Норма концентрации цитокинов в сыворотке крови у здоровых лиц составляет для ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6 [0-50] пг/мл, ИЛ-2 [0-100] пг/мл [1,2], что характеризует адаптивный иммунный ответ. Обследовано 32 ребёнка в возрасте от 5 до 14 лет с заболеваниями желчевыводящей системы. Цитокины определяли методом ИФА с помощью стандартных наборов реагентов.

Результаты и обсуждение. При заболеваниях желчевыводящей системы концентрация цитокинов в сыворотке крови повышается. При дисфункции билиарного тракта концентрация ИЛ-1В составляет 30[18-68] пг/мл, ИЛ-2 180[160-260] пг/мл, ИЛ-4 89[56-110] пг/мл, ИЛ-6 80[59-104] пг/мл. В остром

периоде холецистита ИЛ-1 β 96[28-800] пг/мл, ИЛ-2 260[220-330] пг/мл, ИЛ-4 187[163-251] пг/мл, ИЛ-6 98[88-150] пг/мл. В периоде стихания клинической симптоматики холецистита ИЛ-1 β 34[22-50] пг/мл, ИЛ-2 240[160-280] пг/мл, ИЛ-4 89[75-125] пг/мл, ИЛ-6 89[64-104] пг/мл.

При дисфункции билиарного тракта повышение концентрации цитокинов в процентном отношении по сравнению с верхней границей нормы у здоровых лиц составляет: ИЛ-2 на 80[60-160]%, ИЛ-4 на 78[12-120]% и ИЛ-6 60[18-108]%, концентрация ИЛ-1 β не изменена или незначительно повышена – 0[0-36]%. Это характеризует повышенный Тх1- и Тх2- ответ при обычной или незначительно повышенной антигенной стимуляции, увеличение синтеза антител класса IgG и E, чрезмерное влияние антигенов на механизмы, ответственные за развитие нормального клеточного иммунитета, индукцию цитотоксической активности нормальных киллеров, поддерживающих местные органные супрессорные механизмы, активацию фагоцитарной активности макрофагов, цитотоксической активности Т-лимфоцитов, что в комплексе способствует спонтанному формированию очагов воспаления в тканях при воздействии факторов низкой интенсивности в результате выраженного иммунного ответа.

В остром периоде холецистита концентрация цитокинов превышает верхнее значение интервала нормы у здоровых лиц: ИЛ-1В на 92[0-1500]%, ИЛ-2 на 160[120-230]%, ИЛ-4 на 274[226-402]%, ИЛ-6 на 96[76-200]%. Такой профиль характеризует вариабельность сигнала при антигенной стимуляции, означает доминирующий иммунный Тх2-ответ. Признаки воспаления реализуются клинически и визуализируются при эхоскопии желчного пузыря и микроскопии желчи. Отличия от дисфункции билиарного тракта наиболее значимы по Тх2-ответу (доверительные интервалы концентрации ИЛ-4 не пересекаются), менее значимы по Тх1-ответу (существуют индивидуальные особенности стимулирующего и повреждающего воздействия ИЛ-2 в интервале концентрации от 220 пг/мл до 260 пг/мл).

Заключение. При повышении концентрации цитокинов в сыворотке крови отмечается трансформация их активирующего влияния на клетки при дисфункции в повреждающий эффект в остром периоде холецистита. Равнозначная активация клеток альтернативного фенотипа (Тх1 и Тх2) при дисфункции затрудняет затухание иммунного ответа, а повышенный Тх1- и Тх2-ответ при обычной интенсивности сигнала характеризует аллергическую настроенность организма, сенсибилизацию Т-лимфоцитов, возможность реализации реакций ГЗТ и немедленного типа. Преимущественная активация клеток с Тх2-фенотипом в остром периоде холецистита выявляет воспаление при стимуляции низкими дозами антигена, аллергический компонент воспаления при увеличении антигенной стимуляции. В периоде стихания клинических проявлений холецистита профиль цитокинов аналогичен профилю при дисфункции билиарного тракта. Особенности иммунного ответа характеризуют холецистит как хроническую инфекцию, аллергическое воспаление, не создающее иммунитета, а дисфункцию как гиперчувствительность иммунных клеток. Повышение концентрации ИЛ-6 при дисфункции и холецистите характеризует перестройку обменных процессов в гепатоцитах, что способствует камнеобразованию. Дифференцировку клонов Тх1-клеток индуцирует активация гена TIM3, Тх2-клеток гена TIM1 (гены гликопротеинов поверхности клеток – иммуноглобулиновый и муциновый домены). Эти домены обнаружены на

мембранах всех эпителиальных клеток, экспрессия генов увеличивается в трансформированных клетках. Учитывая, что муцин-гликопротеиновый гель обеспечивает нуклеацию кристаллов холестерина, представляют интерес различия Тх1- и Тх2- ответа при дисфункции и холецистите. Особенности иммунного ответа обосновывают необходимость и направленность иммунореабилитации детей с заболеваниями желчевыводящей системы, подчёркивают важность грудного вскармливания (грудное молоко содержит ИЛ-10, который вырабатывается Тх3-лимфоцитами, регулирующими функции Тх1- и Тх2-лимфоцитов, толерантность к пищевым аллергенам). Применение иммунизации для увеличения титра антител класса IgA, нормализация желчевыделения, микрофлоры кишечника могут предупредить прогрессирование заболеваний желчевыводящей системы.

Литература:

1. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии. / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
2. Калинина Н.М. Методы оценки иммунного статуса и их интерпретация / Н.М.Калинина // Справочник по иммунотерапии для практикующих врачей / Н.Н.Володин [и др.]; ред. А.С.Симбирцев. – СПб: Диалог, 2002. – С.23 – 48.